

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Juli 2001 (19.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/51434 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07B 49/00, (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
C07C 41/30, 25/13, C07D 495/04 Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00248 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Januar 2001 (10.01.2001) DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
(25) Einreichungssprache: Deutsch LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (30) Angaben zur Priorität: 100 01 317.1 14. Januar 2000 (14.01.2000) DE (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOOP, Ulrich
[DE/DE]; Heinrich-von-Kleist-Strasse 2, 64380 Roßdorf
(DE). KRUMMRADT, Holger [DE/DE]; Odenwald-
strasse 21, 64319 Pfungstadt (DE). SCHWARZ, Michael
[DE/DE]; Riedbahnstrasse 43c, 64331 Weiterstadt (DE).
STOLDT, Jöran [DE/DE]; Kreuzstrasse 11, 64331
Weiterstadt (DE). ECKSTEIN, Jürgen [DE/DE]; Alte
Bahnhofstrasse 34, 64380 Rossdorf (DE). ZEHNER,
Stefan [DE/DE]; Spitzengasse 4, 64850 Schaaheim
(DE). MELICHAR, Wolfgang [DE/DE]; Herderstrasse
9, 64285 Darmstadt (DE).
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/51434 A1

(54) Title: REACTION OF CARBONYL COMPOUNDS WITH ORGANOMETALLIC REAGENTS

(54) Bezeichnung: REAKTION VON CARBONYLVERBINDUNGEN MIT METALLORGANISCHEN REAGENZIEN

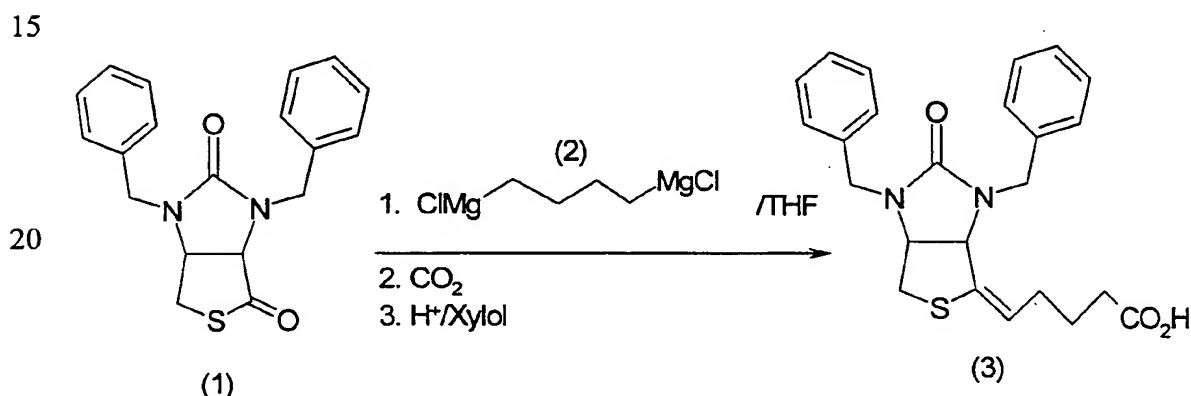
(57) Abstract: The invention relates to a novel method for carrying out reactions of carbonyl compounds with organometallic reagents, especially grignard reagents. The inventive method is characterised in that the organometallic reagent and the carbonyl compound are provided and tempered separately in a suitable solvent before being pumped into a tempered mini/micromixer.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Durchführung von Reaktionen von Carbonylverbindungen mit metallorganischen Reagenzien, insbesondere mit Grignardverbindung, dadurch gekennzeichnet dass das Metallorganische Reagenz und die Carbonylverbindung in einem geeigneten Lösungsmittel getrennt vorgelegt und temperiert werden und danach in einen temperierten Mini/Mikromischer gepumpt werden.

Reaktion von Carbonylverbindungen mit metallorganischen Reagenzien

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Durchführung von Reaktionen von Carbonylverbindungen mit metallorganischen Reagenzien, insbesondere mit Grignardreagenzien.

Die Selektivität bzw. Qualität einer chemischen Reaktion wird unter anderem stark durch die exakte Kontrolle von Temperatur und Verweilzeit beeinflusst. Ein Beispiel hierfür ist eine Reaktion, die in der Patentanmeldung DE 44 11 101 A1 ("Verbessertes Verfahren zur Herstellung eines D-(+)-Biotin-Zwischenproduktes") beschrieben wird. Es handelt sich dabei um folgende Reaktion:



Zur Durchführung dieser Reaktion wird nach diesem Verfahren in einer Rührwerksapparatur 1,4-(Dichlormagnesium)-butan in Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei -25 bis -15°C wird in Tetrahydrofuran gelöstes (+)-cis-1,3-Dibenzyl-hexahydro-1H-thieno[3,4d]imidazol-2,4-dion (1) zudosiert. Anschließend wird das durch die Reaktion entstandene Zwischenprodukt mit Kohlendioxid weiter umgesetzt. Nach einem Austausch des Lösungsmittels (Tetrahydrofuran wird durch Xylol ersetzt) wird mit 30%iger Schwefelsäure bei $T > 50^{\circ}\text{C}$ dehydratisiert. Zur Abtrennung der entstandenen Nebenprodukte folgen dann pH-kontrollierte Extraktionen.

Die Ausbeute dieser Reaktion liegt trotz intensiver Optimierungsversuche zur Zeit im Produktionsmaßstab bei ca. 65 - 75%. Nachteilig ist bei dieser Art der Reaktionsdurchführung die Entstehung von verschiedenen Nebenprodukten in größeren Mengen, deren Bildung durch sehr lange Verweilzeiten stark begünstigt wird ($\tau \approx 12$ h).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, durch das Reaktionen von Carbonylverbindungen mit metallorganischen Verbindungen in einfacher Weise mit verbesserter Selektivität mit einer höheren Raum-Zeit-Ausbeute durchgeführt werden können.

- Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren zur Durchführung von Reaktionen von Carbonylverbindungen mit metallorganischen Reagenzien, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß
- a) das metallorganische Reagenz in einem Lösungsmittel vorgelegt und temperiert wird,
 - b) die Carbonylverbindung in einem geeigneten Lösungsmittel getrennt vorgelegt und temperiert wird,
 - c) die Lösungen aus a) und b) zur Reaktion in einen temperierten Mini/Mikromischer gepumpt werden, gegebenenfalls durch eine nachgeschaltete Verweilstrecke in Form einer sehr dünnen Leitung, welche ebenfalls temperierbar sein kann, geführt werden, wobei eine definierte Verweilzeit eingestellt wird,
 - d) das austretende Reaktionsgemisch gegebenenfalls anschließend in einer nachgeschalteten Reaktion umgesetzt wird und
 - e) das erhaltene Produktgemisch aufgearbeitet wird.

Als temperierter Mini/Mikroreaktor wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren ein plattenförmigen Mikromischer verwendet, worin gegebenenfalls die Edukte in einen 180°-T-Stück zusammengeführt werden und eine intensive Durchmischung gegebenenfalls in zopförmigen dünnen Leitungen erfolgt.

Als metallorganisches Reagenz sind im Verfahren sowohl Grignardreagenzien als auch lithiumorganische Verbindungen einsetzbar. Dementsprechend können Verbindungen aus der Gruppe 1,4-Dichlormagnesiumbutan, 3,4,5-Trifluor-1-brommagnesiumbenzol und n-Butyllithium eingesetzt werden.

5

Als Carbonylverbindung kann eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe der aliphatischen, cycloaliphatischen und heterocyclischen Ketone eingesetzt werden.

10

Besonders vorteilhaft ist das erfindungsgemäße Verfahren zur Umsetzung von metallorganischen Verbindungen mit Carbonylverbindungen ausgewählt aus der Gruppe 4-(Pentylcyclohexyl-1)-cyclohexan-4-on (4) und (+)-cis-1,3-Dibenzyl-hexahydro-1H-thieno[3,4d]imidazol-2,4-dion.

15

Als Lösungsmittel für die metallorganische Verbindung aber auch für die Carbonylverbindung kann ein aprotisches nukleophiles Lösungsmittel verwendet werden. Geeignet sind Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan und Dibutylether.

20

Die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann bei einer konstanten Temperatur zwischen -40 bis $+120$ °C, vorzugsweise bis 60 °C, durchgeführt werden.

25

In einer besonderen Ausgestaltung des Verfahrens wird das aus dem Mini/Mikromischer austretende Reaktionsgemisch mit einer nachgeschalteten Pumpe in einen Vorratstank bzw. Rührreaktor gefördert.

30

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens kann als nachgeschaltete Reaktion eine Umsetzung mit Kohlendioxid oder eine Hydrolyse erfolgen.

35

Untersuchungen haben nun ergeben, daß bei diesen Reaktionen deutlich höhere Ausbeuten erhalten werden, wenn die Umsetzung der Edukte mit einer Verweilzeit $\tau < 10$ sec. durchgeführt wird, wobei der intensiven Durchmischung der Edukte der Grignardreaktion besondere Bedeutung zugemessen wird. Im Laufe der Untersuchungen wurde gefunden, daß es besonders vorteilhaft ist, wenn diese erste Stufe kontinuierlich in einem Mikro/Mini-reaktor durchgeführt wird. Unter „Mikroreaktor“ ist eine Einheit mit Strö-

munungskanälen in der Größe von 1 bis 1000 μm zu verstehen. Hingegen hat ein „Minireaktor“ Strömungsquerschnitte im Bereich $> 1000 \mu\text{m}$.

5 Hierdurch läßt sich die Reaktion bei intensiver Vermischung mit definierter Verweilzeit durchführen. Gleichzeitig ist unter diesen Bedingungen gewährleistet, daß das Reaktionsgemisch während der Umsetzung im Reaktor unter nahezu idealen Bedingungen konstant bei einer festgelegten Temperatur
10 gehalten wird, und zwar je nach eingesetzten Edukten zwischen -40 bis gegebenenfalls $+120^\circ\text{C}$.

Erfindungsgemäß werden bei der Herstellung des oben angeführten Zwischenprodukts für die Herstellung von Biotin die Lösungen der Edukte Grignard-Reagenz und Thiolacton in einem kontinuierlich betriebenen Mini/Mikroreaktor bei definierter Temperatur intensiv vermischt. Das daraus resultierende Vorprodukt wird, nachdem es gegebenenfalls nach dem Austritt
15 aus dem Mikroreaktor durch eine sich anschließende sehr dünne temperierte Verweilzeitstrecke geführt worden ist, in einem sich anschließenden geeigneten Reaktor mit Kohlendioxid carboxyliert. Die Prozeßparameter Druck, Temperatur und Massenströme werden dabei an verschiedenen Stellen gemessen und geregelt
20

Das beschriebene Verfahren eignet sich allgemein für die Umsetzung von metallorganischen Reagenzien mit Carbonylverbindungen, da die Prozeßparameter Konzentrationsverhältnis, Druck, Temperatur und Fluß bzw. Verweilzeit exakt eingestellt werden können. Mit der Möglichkeit der exakten Reaktionsführung und der Verwendung kleiner Reaktorvolumina wird auf
25 diese Weise ein hohes Sicherheitsniveau erreicht.

Zur Durchführung der oben aufgeführten Reaktion zur Herstellung des Zwischenprodukts von Biotin wird folgendermaßen vorgegangen: Das Thiolacton (1) wird in Tetrahydrofuran gelöst mit der Grignard-Verbindung (2) wahlweise im Mikro- oder Minireaktor mit nachfolgender Verweilzeitstrecke (Verweilzeit: $\tau < 10 \text{ s}$) kontinuierlich umgesetzt. Das anfallende Vorprodukt wird
30 direkt in eine mit gasförmigem Kohlendioxid gefüllte Rührwerksapparatur geleitet. Die weitere Aufarbeitung des Rohprodukts entspricht dem Batch-
35

Verfahren wie es auch in DE 44 11 101 A1 beschrieben ist. Die analytischen Daten (NMR, DC) stimmen mit denen der Batch-Reaktion überein.

5 In verschiedenen Versuchen, bei denen als Reaktionsparameter die Verweilzeit im Mikroreaktor variiert wurde, wurden überraschend hohe Ausbeuten des erwünschten Produkts erzielt. Es wurden beispielsweise folgende Ausbeuten erhalten (Fluß 2 l/h pro Edukt, $C_{\text{Grignard}} : C_{\text{Thiolacton}} = 2 : 1$ bis $1.5 : 1$):

96.5% bei -10°C

10 90.1 % bei 40°C

92% bei 15°C

15 Diese Ergebnisse wurden bereits unter noch nicht optimierten Bedingungen erzielt, so daß noch weitere Steigerungen zu erwarten sind.

Zur Durchführung im Technikumsmaßstab wurden Mini-Statikmischer eingesetzt wie in DE 19746583 (Fig. 1) beschrieben. Hierbei wurden beispielsweise folgende Ausbeuten erreicht:

20 94.0% bei -25°C , 2 l/h pro Edukt

95.6% bei -10°C , 2 l/h pro Edukt

93.7% bei 5°C , 2 l/h pro Edukt

25 Aber auch mit einem sehr vereinfachten Mischer, in dem die Edukte lediglich mit Hilfe von dünnen Leitungen mit einem Innendurchmesser von 2mm in einem temperierten T-Stück zusammengeführt und gegebenenfalls durch eine sich anschließende Verweilstrecke in Form einer dünnen Leitung mit gleichem Durchmesser geführt werden (Fig. 2), werden wesentlich höhere Ausbeuten als bisher möglich erzielt:

30 92.6% bei ca. $5-10^{\circ}\text{C}$, 5 l/h pro Edukt, T-Stück mit 2 mm Innendurchmesser

88.2 % bei $28-33^{\circ}\text{C}$, 30 kg/h pro Edukt, T-Stück mit 2 mm Innendurchmesser

84% bei $5-24^{\circ}\text{C}$, 5-30 kg/h pro Edukt, T-Stück mit 4 mm Innendurchmesser und nachgeschaltetem Statikmischer (hier wurden in einem Ansatz mehrere

35 Versuchsparameter getestet).

Auch wenn die Edukte in einem Winkel zwischen 30° und 150° zusammengeführt werden, läßt sich eine signifikante Ausbeuteerhöhung feststellen.

5 Wenn die Edukte in einem statischen Mischer nicht nur in einem T-Stück zusammengeführt werden sondern das entstehende Reaktionsgemisch auch noch durch zopfförmige Leitungen geführt wird (Fig.3), können noch weitere Ausbeutesteigerungen erzielt werden wie Versuche gezeigt haben.

10 In Figur 4 ist ein grundlegender Aufbau einer Anlage zur Umsetzung von Carbonylverbindungen mit metallorganischen Reagenzien gezeigt. In den beiden Vorratstanks, bzw. Rührbehältern (I) und (II) werden die Edukte (1) und (2) vorgelegt. Druck- und Temperatursensoren sowie Durchflußmessungen sind an verschiedenen Stellen eingebaut, um den Prozeß optimal steuern zu können. Weiterhin ist es sinnvoll, wenn Vortemperierstrecken in die Eduktleitungen vor dem Reaktor (III) integriert sind. Weiterhin ist es möglich
15 mehrere Reaktoren hintereinander zu schalten, wodurch auch mehrstufige Reaktionen durchgeführt werden können. Zur Förderung der Edukte aus den Vorratstanks (I) und (II) in den Reaktor (III) sind in der modellhaften Anlage der Fig. 4 Pumpen zwischengeschaltet. Nach dem Austritt aus dem statischen Mini/Mikroreaktor wird das Reaktionsgemisch in einen nachgeschalteten Vorratstank bzw. Rührbehälter (IV) geleitet, in dem eine nachgeschaltete Reaktion, wie z. B. die Umsetzung mit CO₂ erfolgen kann.
20

Im einzelnen kann eine geeignete Anlage aber auch so aufgebaut sein, daß dem Reaktor eine Pumpe nachgeschaltet ist, um einen unerwünschten Druckaufbau zu vermeiden.
25

Im besonderen wurden Versuche im Technikumsmaßstab mit folgendem Versuchsaufbau durchgeführt:

30 Zur Darstellung der Grignard-Verbindung wurde eine Standard-Rührwerksapparatur verwendet, die auch als Vorratsgefäß diente. Als Vorratsgefäß für die Thiolacton-Lösung kam eine Vorlage mit Rührer zum Einsatz. Als Vorratsgefäß für die Thiolacton-Lösung kam eine Vorlage mit Rührer zum Einsatz. Eine Standard-Rührwerksapparatur diente als Auffanggefäß für das Grignard-Additionsprodukt und dessen weitere Umsetzung mit CO₂.
35 Zur Temperaturerfassung in der Apparatur wurde ein Pt100-

Temperatursensor verwendet. Ein Stahlbehälter wurde als Vorratsgefäß für Lösungsmittel (Lösungsmittel \equiv LM) verwendet.

5 Die Edukt-Lösungen wurden mit geeigneten Pumpen durch eine Filtrations-
einheit unter Kontrolle des Drucks und durch Rückschlagventile in die Mi-
ni/Mikroreaktoren gefördert. Die Thiolacton-Lösung wurde mit Hilfe eines
Wärmeaustauschers temperiert.

10 Mit Dreiwegehähnen wurden zahlreiche Spülmöglichkeiten für Filter und
Leitungen geschaffen, so daß bei Bedarf die Leitungen sowohl mit flüssigen
als auch gasförmigen Medien gespült werden können. Beispielsweise ist auf
diese Weise eine Spülung mit Inertgas oder mit Lösungsmittel, bzw. ein er-
forderlicher Druckausgleich möglich.

15 Der temperierbare Minireaktor bestand aus einer Misch- und Reaktionsein-
heit. Der Ausgang der Reaktionseinheit führte in die o. g. Rührwerksappara-
tur. Durch einen hinter dem Reaktor befindlichen Dreiwegehahn wurde die
Möglichkeit einer Probenentnahme geschaffen.

20 Zur Steuerung und Aufzeichnung der Reaktionsparameter wurde eine geeig-
nete Datenerfassungs- und Steuerungsanlage angeschlossen.

25 Die Durchführung des Verfahrens ist dem Fachmann mit einer entsprechend
aufgebauten Apparatur, deren Einzelteile im Handel erhältlich sind, in der
beschriebenen Weise möglich. Der Aufbau der Apparatur läßt sich dabei
nach Bedarf, angepaßt an die jeweilig durchzuführende Reaktion, variieren.

Im folgenden werden zur Verdeutlichung der vorliegenden Erfindung Durch-
führungsbeispiele gebracht.

30 **Versuchsdurchführung:**

1. Darstellung der Grignard- Verbindung.

35 Die 130 l Rührwerksapparatur wurde mehrfach evakuiert und mit Stickstoff
belüftet. Es wurden 2.87 kg (116.9 mol) Magnesiumspäne (99%) vorgelegt

und die Apparatur erneut mit Stickstoff inertisiert. Anschließend wurde mit 4.2 kg THF überschichtet, die Manteltemperatur auf 70°C eingestellt, und es wurden 4.0 kg einer Lösung von 7.5 kg (59.1 mol) 1,4-Dichlorbutan (>99%) in 38.8 kg THF zugegeben. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ca. 50 ml 1,4-(Dichlormagnesium)-butan gestartet. Anschließend wurde die Manteltemperatur auf 60°C zurückgestellt. Nach Abreaktion der Startmenge wurde die restliche Lösung von 1,4-Dichlorbutan in THF innerhalb von 2 h 40 min so zugegeben, daß das Reaktionsgemisch stets unter Rückfluß siedete (nach 10 min Rührer angestellt). Es wurde weitere 90 min unter Rückfluß erhitzt (Manteltemperatur 80°C) und dann langsam auf 30°C abgekühlt. Dabei wurde die Lösung mit weiteren 55.9 kg THF verdünnt. Die Innentemperatur wurde dann konstant auf 28 bis 32°C gehalten. Man erhielt 110 kg Grignard-Lösung ($c = 0.5 \text{ mol/l}$).

2. Darstellung der Thiolacton-Lösung.

In einer 200 l Vorlage mit Rührer wurden 11.2 kg (33.0 mol) Thiolacton (1) in 89.8 kg THF gelöst. Man erhielt 101 kg Lösung ($c = 0.30 \text{ mol/l}$). Die Apparatur wurde unter Stickstoff gehalten.

3. Vorbereitungen und Durchführung der Reaktion im Statikmischer.

Alle Leitungen wurden zunächst mit wasserfreiem THF gespült und getrocknet und mit Stickstoff inertisiert. Nach Vorlegen von 65 THF wurde die Rührwerksapparatur evakuiert und mit Kohlendioxid belüftet. Die 800 l RWA, die Mischeinheit und der Wärmetauscher für die Thiolacton-Vorkühlstrecke wurden mit Sole gekühlt (ca. -14 bis -12°C).

Ein Fließschema der verwendeten Anlage ist in Fig. 5 dargestellt.

Wie beschrieben, ist die Anlage aus folgenden Komponenten aufgebaut:

- Rührwerksapparatur mit Rührer, 130 l, Email, mit Temperierung
- Rührwerksapparatur mit Rührer, 800 l, Email, mit Temperierung
- Glasvorlage mit Rührer, 200 l
- Seitz-Einschicht-Druckfilter, Edelstahl, 120 l, $\varnothing = 65 \text{ cm}$
- 2 Zahnradpumpen, Edelstahl, Gather Industries

- Pall-Kerzenfilter, Edelstahlgewebe, 50 µm, 2.5 l Volumen
- Edelstahlfass, druckbeständig, 100 l
- Wärmeaustauscher aus 6 mm Stahlrohr, Wendel 3m Länge
- 6 mm und 100 mm Stahlrohre
- 5 • Swadgelok-Verbinder, -Hähne und -Schläuche

Für die Meß- und Regelungstechnik wurden neben den Standard-Sensoren der 800 l Rührwerksapparatur folgende Sensoren eingesetzt:

10 Für

- T-Messung hinter der gesamten Mischeinheit
- T-Messung der Sole nach der Mischeinheit und vor dem Vorkühler für Thiolacton

15 wurden

- => Pt100-Sensoren, 6 mm Stahlgehäuse, Fa. Cowie AG (Schweiz)
- => Pt100-Sensoren, 6 mm Teflongehäuse, Fa. Cowie AG (Schweiz)

20 eingesetzt

und für die Druckmessungen

- 2x P-Messung hinter der Zahnradpumpe vor dem Filter
- P-Messung vor dem Mischer in der Grignard-Leitung

25 wurden

- => Druckmeßumformer P41, [Stahlmembran, M20 x 1.5, 0-10 bar Absolutdruck, Fa. PMH (Prozeß- und Maschinen-Automation GmbH (Philips, D))]

eingesetzt.

30

Stoffströme wurden gemessen:

- 2x Coriolis Massedurchflußmesser

- => Massflo[®] Typ Mass 3000/2100 Ex (Meßumformer und -aufnehmer), Fa. Danfoss Antriebs- und Regeltechnik GmbH

35

Der Grignard-Strom wurde auf 30 kg/h eingestellt (3 kg wurden ohne Umsetzung mit Thiolacton in die 800 l RWA gepumpt) und der Thiolacton-Strom mit Hilfe eines Faktors angepasst, (Dichteunterschied). Diese Betriebseinstellung (30 kg/h) wurde bis zum vollständigen Verbrauch der Grignard-Lösung beibehalten. Der CO₂-Strom mußte auf ca. 25 l/h eingestellt werden.

Nach dem Verbrauch von 99.6 kg (\equiv 32.5 mol Thiolacton) Thiolacton-Lösung und ca. 110 kg Grignard-Lösung wurde die Kühlung abgestellt, und es wurde anschließend noch weitere 30 min CO₂ durch die Apparatur geleitet. Die entstandene Suspension wurde über Nacht gerührt.

Unter heftigem Rühren wurde auf ca. 42 °C erwärmt und dabei auf 400 mbar evakuiert. Es wurde THF soweit abdestilliert, bis der Rückstand sehr zähflüssig wurde. Es wurden 30 l Xylol zugegeben und weiter THF entfernt. Nach der Zugabe von weiteren 30 l Xylol wurden langsam unter Rühren 66 kg 30%ige H₂SO₄ zugegeben, wobei sich das Gemisch bis auf T = 67 °C erwärmte. Es wurde weitere 120 min bei 62 - 70 °C Innentemperatur mit maximaler Rührerdrehzahl nachgerührt und anschließend die Manteltemperatur auf 50 °C zurückgestellt. Nach Erreichen der gewünschten Temperatur wurde der Rührer abgestellt. Die wäßrige Phase trennte man bei ca. 65°C ab, und die organische Phase wurde auf 30°C abgekühlt. Durch Zugabe von ca. 45 l 1 N NaOH wurde unter heftigem Rühren der pH-Wert auf pH = 9.37 eingestellt. Der Rührer wurde abgestellt, und die Phasen wurden nach 1 h getrennt (Xylol 1). Die wäßrige Phase wurde in die Apparatur zurückgegeben, und es wurden 60 l Xylol zugeben. Der pH-Wert wurde mit ca. 4 l 25%iger Salzsäure auf pH = 6.81 eingestellt, die Phasen wurden getrennt (ca. 30 min), und man erhielt das Produkt in Xylol (Xylol 2).

Teilmengen der beiden Xylol-Phasen wurden azeotrop im Vakuum vom Lösungsmittel und Wasser befreit. Aus den erhaltenen Massen wurden die Gesamtausbeuten bestimmt.

Xylol 1: 2.07 kg (Nebenprodukte)

Xylol 2: 12.14 kg (Hauptprodukt, 88.2% Ausbeute)

Während der Durchführung dieses Versuchs betrug die Temperatur am Ausgang des Mischers ca. 2h 31 - 33°C und den Rest der Zeit ca. 28-29 °C.

Es konnte ein Druckanstieg von ca. 1 bar im gesamten System beobachtet werden. Die Temperatur der Grignard-Lösung wurde auf 30°C eingestellt. Das Regelverhalten der Grignard-Pumpe stieg um ca. 10 Einheiten an. Der maximale Druck im System betrug ca. 4.5 bar am Ende des Versuchs.

5

Die Analyse der Nebenprodukte ergab, daß es sich um ein korrespondierendes Diolefin, die Butyliden-Verbindung und das Reduktionsprodukt der gewünschten Verbindung (3) sowie um Ureidthiol handelt.

10

In gleicher Weise läßt sich 4-[4-(trans-4-Pentylcyclohexyl)-1-cyclohexen-1-yl]-1-trifluormethoxybenzol (CCP-5-OCF₃-enyl) (5) unter Einsatz von n-Butyllithium herstellen. Als Edukte wurden 4-Brom-trifluormethoxybenzol (3) und 4-(4-Pentylcyclohexyl)-cyclohexan-4-on (4) eingesetzt. Nach der nachgeschalteten Hydrolyse wird das gewünschte Produkt (5) erhalten.

15

Weiterhin läßt sich Cyclohexyl-cyclohexan-3-on mit 3,4,5-Trifluor-1-brommagnesiumbenzol bei Temperaturen zwischen 0 bis 60 °C umsetzen. Auch hier kann die Verweilzeit von mehreren Stunden auf weniger als 10 s verkürzt werden. Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Reaktion lassen sich die Ausbeute und damit die Produktqualität durch Druck- und Temperaturerhöhung optimieren, wobei jedoch zu beachten ist, daß die Grignard-Verbindung oberhalb von 100 °C zur Zersetzung in einer stark exothermen Reaktion neigt und der Siedepunkt von THF bei 65 °C liegt. Durch die inhärente Sicherheit der Mikromischer kann hier jedoch trotzdem bei höheren Temperaturen gearbeitet werden, so daß durch die vorliegende Erfindung

20

25

30

35

Darstellungen:

Fig. 1

Mini-Statikmischer wie bereits in DE 19746583 A1 beschrieben

5

Fig. 2

T-Stück-Mischer 1

10

Vereinfachter Mischer, in dem die Edukte (1) und (2) in einem temperierten T-Stück (III) mit Hilfe von dünnen Leitungen mit einem Innendurchmesser von 2 mm, die von einem Kühlmantel (4) umgeben sind, zusammengeführt werden. Der Leitungsinndurchmesser beträgt innerhalb des Kühlmantels 2 mm und außerhalb 4 mm.

Fig. 3

T-Stück-Mischer 2

15

Statischer Mischer wie in Fig. 2 mit einem Innendurchmesser der Leitungen im T-Stück (III) von 4 mm, worin jedoch nach dem Zusammenführen der Edukte (1) und (2) das Reaktionsgemisch durch einen Statikmischer mit zopfförmigen Leitungen (5) mit einem Innendurchmesser von ca. 4mm geführt wird.

20

Fig. 4

Grundlegender Aufbau einer Anlage:

Komponenten der Anlage sind:

Vorratstanks bzw. Rührbehälter (I) und (II) enthaltend Edukte 1 und 2
Reaktor (III)

25

Vorratstank bzw. Rührbehälter (IV) für das Reaktionsgemisch
Pumpen P1 und P2

Fig. 5

Aufbau der für die Versuche verwendeten Anlage:

30

Rührwerksapparatur mit Rührer, Email, mit Temperierung (I)

Rührwerksapparatur mit Rührer, Email, mit Temperierung (IV)

Glasvorlage mit Rührer, (II)

Seitz-Einschicht-Druckfilter, Edelstahl, (V)

2 Zahnrادpumpen, (P1, P2)

Wärmeaustauscher (VI)

35

Pall-Kerzenfilter; Edelstahlfass, druckbeständig; 6 mm und 100 mm Stahlrohre; Swadgelok-Verbinder, -Hähne und -Schläuche.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Durchführung von Reaktionen von Carbonylverbindungen mit metallorganischen Reagenzien, dadurch gekennzeichnet, daß
- 5 a) das metallorganische Reagenz in einem Lösungsmittel vorgelegt und temperiert wird,
- b) die Carbonylverbindung in einem geeigneten Lösungsmittel getrennt vorgelegt und temperiert wird,
- c) die Lösungen aus a) und b) zur Reaktion in einen temperierten Mini/Mikromischer gepumpt werden, gegebenenfalls durch eine nachgeschaltete Verweilstrecke in Form einer sehr dünnen Leitung, welche
- 10 ebenfalls temperierbar sein kann, geführt werden, wobei eine definierte Verweilzeit eingestellt wird,
- d) das austretende Reaktionsgemisch gegebenenfalls anschließend in einer nachgeschalteten Reaktion umgesetzt wird
- 15 und
- e) das erhaltene Produktgemisch aufgearbeitet wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als temperierter Mini/Mikroreaktor ein plattenförmigen Mikromischer verwendet
- 20 wird, worin gegebenenfalls die Edukte in einen 180°-T-Stück zusammengeführt werden und eine intensive Durchmischung gegebenenfalls in zopfförmigen dünnen Leitungen erfolgt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als metallorganisches Reagenz ein Grignardreagenz oder eine lithiumorganische Verbindung eingesetzt wird.
- 25
4. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als metallorganisches Reagenz eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe 1,4-Dichlormagnesiumbutan, 3,4,5-Trifluor-1-brommagnesiumbenzol und n-Butyllithium verwendet wird.
- 30
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Carbonylverbindung eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe der aliphatischen, cycloaliphatischen und heterocyclischen Ketone eingesetzt
- 35 wird.

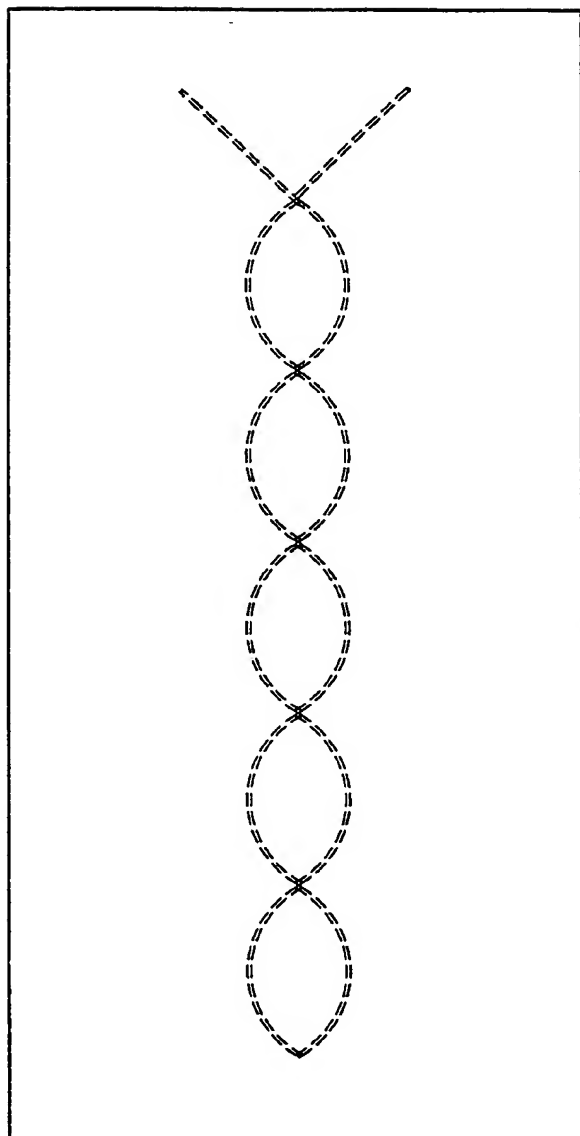
- 5 6. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Carbonylverbindung eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe 4-(4-Pentylcyclohexyl)-cyclohexan-4-on (4) und (+)-cis-1,3-Dibenzyl-hexahydro-1H-thieno[3,4d]imidazol-2,4-dion verwendet wird.
7. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel ein aprotisches nukleophiles Lösungsmittel verwendet wird.
- 10 8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel ein Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan und Dibutylether verwendet wird.
- 15 9. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei einer konstanten Temperatur zwischen - 40 bis +120 °C, vorzugsweise bis 60°C, durchgeführt wird.
- 20 10. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß das aus dem Mini/Mikromischer austretende Reaktionsgemisch mit einer nachgeschalteten Pumpe in einen Vorratstank bzw. Rührreaktor oder Mini/Mikroreaktor gefördert wird.
11. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als nachgeschaltete Reaktion eine Umsetzung mit Kohlendioxid oder eine Hydrolyse erfolgt.

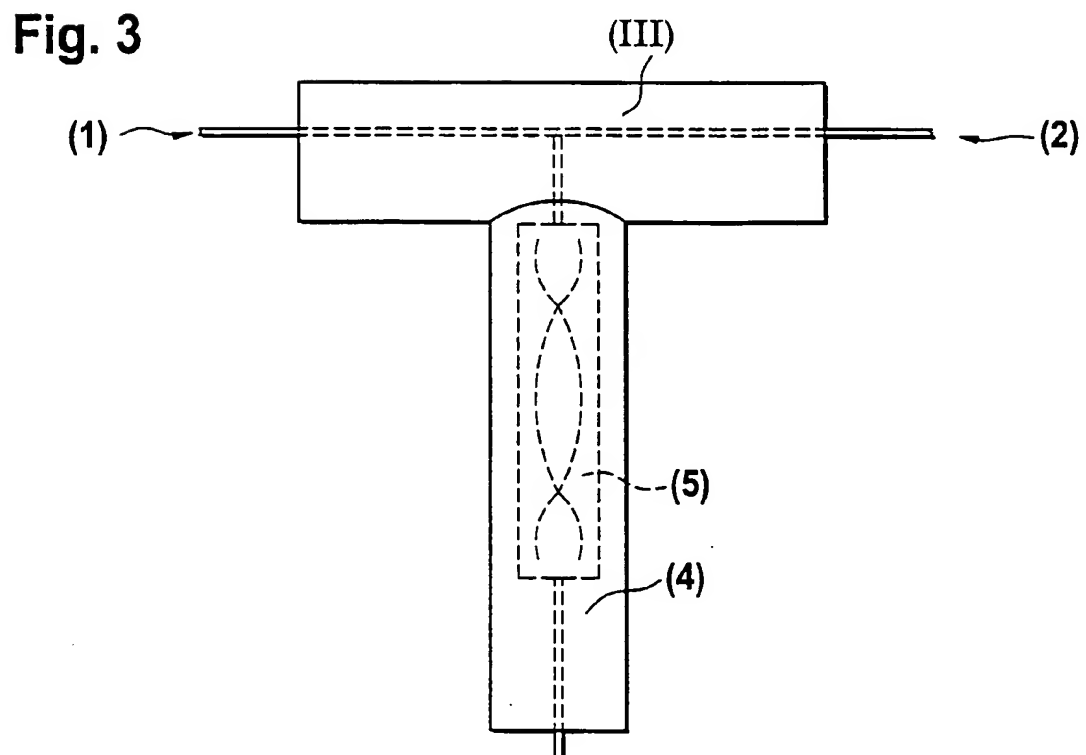
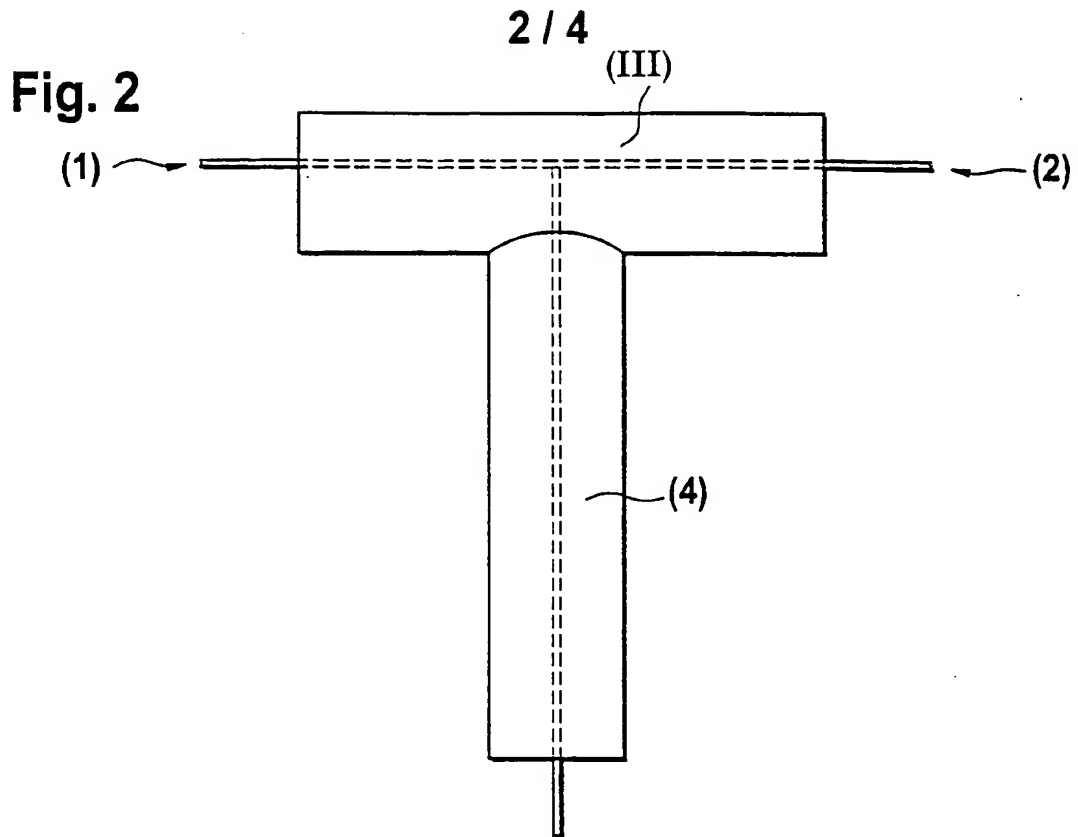
25

30

35

Fig. 1





3 / 4

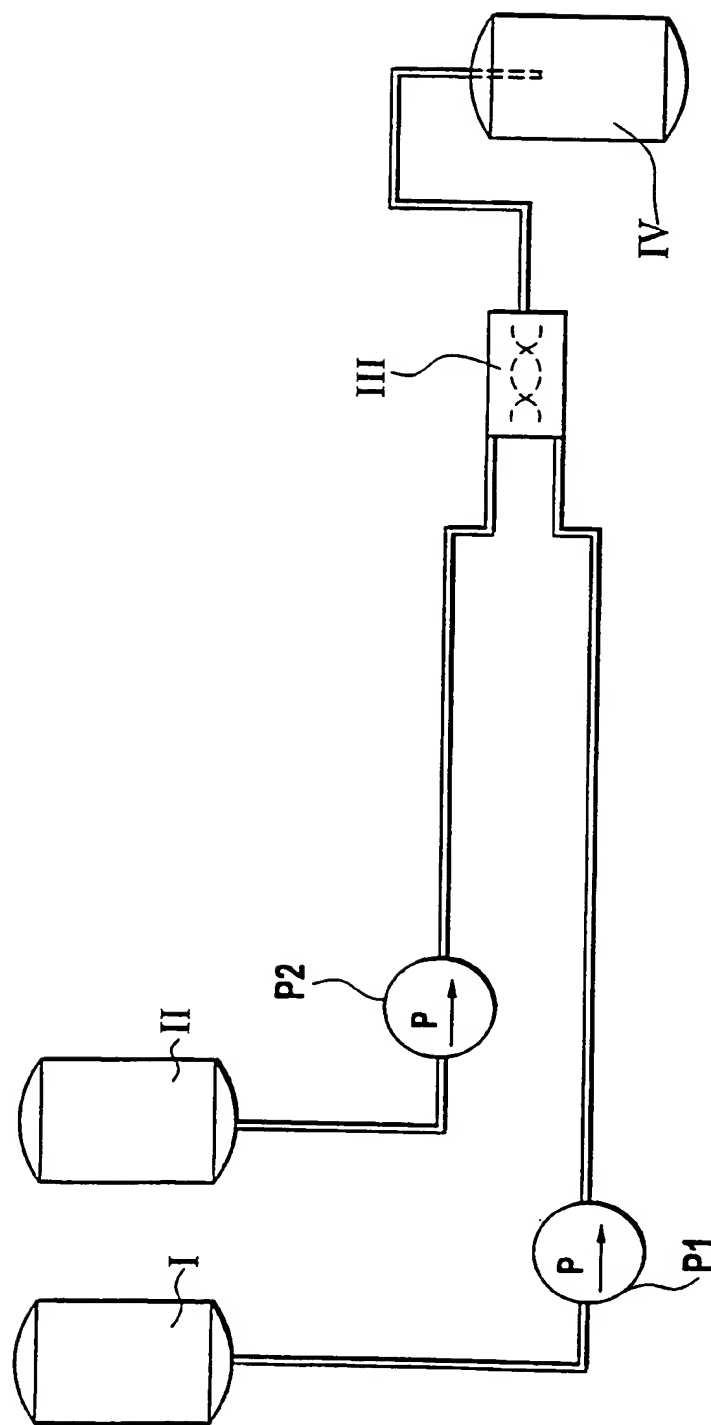


Fig. 4

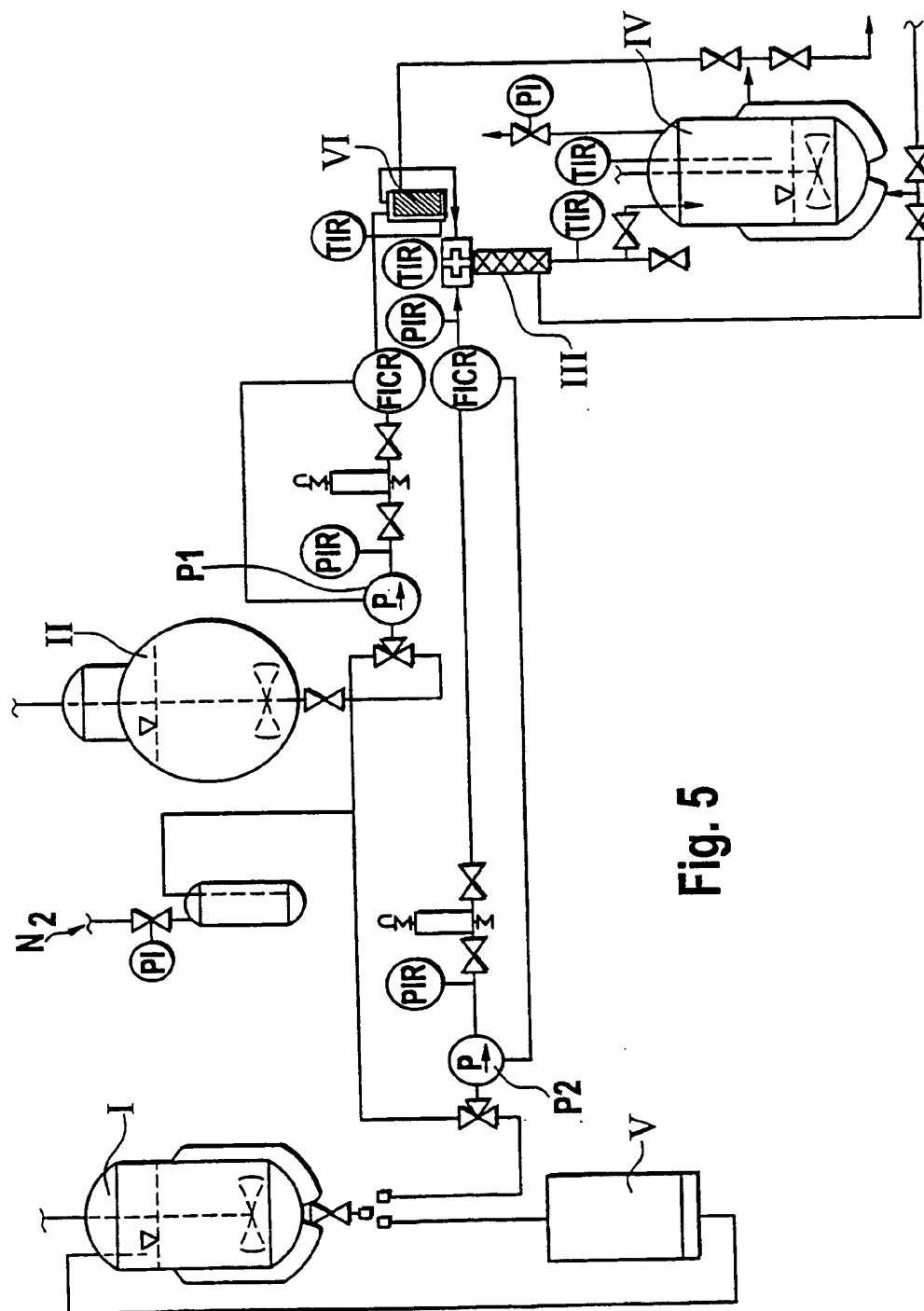


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07B49/00 C07C41/30 C07C25/13 C07D495/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07B C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 22857 A (ATHERTON MALCOLM JOHN ;BRITISH NUCLEAR FUELS PLC (GB); HOLMES ROBE) 14 May 1999 (1999-05-14) abstract page 6, line 30 -page 7, line 2 -----	1-11
A	DE 44 11 101 A (MERCK PATENT GMBH) 5 October 1995 (1995-10-05) cited in the application the whole document claim 1 -----	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2001

Date of mailing of the international search report

11/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederens, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00248

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9922857 A	14-05-1999	AU 1163099 A EP 1028801 A ZA 9810107 A	24-05-1999 23-08-2000 16-04-1999
DE 4411101 A	05-10-1995	CN 1145072 A,B WO 9526965 A EP 0789700 A JP 9510981 T US 5847152 A	12-03-1997 12-10-1995 20-08-1997 04-11-1997 08-12-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00248

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07B49/00 C07C41/30 C07C25/13 C07D495/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07B C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 22857 A (ATHERTON MALCOLM JOHN ;BRITISH NUCLEAR FUELS PLC (GB); HOLMES ROBE) 14. Mai 1999 (1999-05-14) Zusammenfassung Seite 6, Zeile 30 -Seite 7, Zeile 2	1-11
A	DE 44 11 101 A (MERCK PATENT GMBH) 5. Oktober 1995 (1995-10-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Anspruch 1	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Juni 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/06/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Diederer, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00248

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9922857 A	14-05-1999	AU 1163099 A	24-05-1999
		EP 1028801 A	23-08-2000
		ZA 9810107 A	16-04-1999
DE 4411101 A	05-10-1995	CN 1145072 A,B	12-03-1997
		WO 9526965 A	12-10-1995
		EP 0789700 A	20-08-1997
		JP 9510981 T	04-11-1997
		US 5847152 A	08-12-1998